

Povezanost kliničkih simptoma i minor anomalija u bolesnika s dijagnozom shizofrenije

The association between clinical features and minor physical anomalies in patients with schizophrenia

Alena Buretić-Tomljanović^{1*}, Anja Petaros², Sebastian Nincoletti², Gordana Rubeša³,
Draško Tomljanović⁴, Andrica Lekić⁵, Gordana Žauhar⁵

Sažetak. Cilj: U radu je istražena moguća povezanost minor anomalija glave i lica i pojedinih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom shizofrenije. **Metode:** U 40 bolesnika i 46 kontrolnih psihički zdravih ispitanika procijenjeno je 30 minor anomalija podijeljenih u sedam skupina (skupine karakteriziraju opću simetriju/asimetriju lica, anomalije oka, usnica, nosa, nepca, jezika i uha). Za svako analizirano područje izračunat je zbroj anomalija te ukupan zbroj anomalija svih dijelova glave i lica u svakog ispitanika. Pojedini zbrojevi minor anomalija analizirani su s obzirom na dob, spol, dob nastupa bolesti, trajanje bolesti i zbrojeve triju podljestvica (pozitivne, negativne i opće psihopatologije) PANSS-a (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*). **Rezultati:** Statistički značajne korelacije pronađene su između zbroja minor anomalija nepca i zbroja intenziteta simptoma opće psihopatologije na PANSS-u ($r=0,357$; $P<0,05$). Korelacija zbroja minor anomalija očiju i zbrojeva intenziteta simptoma na podljestvicama PANSS-a (izuzevši zbroj na pozitivnoj podljestvici PANSS-a) upitna je budući da zbroj minor anomalija očiju korelira i s dobi i s trajanjem bolesti. Spol je značajan prediktor zbroja minor anomalija nosa, jezika, ušiju te ukupnog zbroja svih minor anomalija (muškarci imaju više vrijednosti u odnosu na žene), dok zbrojeve minor anomalija ne možemo povezati s dobi nastupa bolesti. Povezanost zbroja minor anomalija nepca i ukupnog zbroja minor anomalija glave i lica s ukupnim zbrojem intenziteta simptoma na PANSS-u je umjerena, ali nije dostigla razinu statističke značajnosti ($r_{\text{nepca}} = 0,267$; $P_{\text{nepca}} = 0,063$; $r_{\text{ukupnog zbroja TMA}} = 0,330$; $P_{\text{ukupnog zbroja TMA}} = 0,085$). **Zaključak:** Rezultati upućuju na mogućnost da bolesnici s dijagnozom shizofrenije koji imaju veći zbroj minor anomalija nepca te veći ukupan zbroj minor anomalija glave i lica mogu razviti težu kliničku sliku.

Ključne riječi: minor anomalije glave, minor anomalije lica, procjena simptoma PANSS-a

Abstract. Aim: The aim of the research was to investigate possible correlations between minor physical anomalies (MPAs) scores and clinical features of patients with schizophrenia: age at disease onset, duration of illness, and the severity of symptoms (evaluation of PANSS scores). **Methods:** We investigated 30 minor anomalies of the head and face in 40 patients and 46 non-psychiatric controls. Variables were grouped into seven head and face regions, and we calculated regional scores, as well as total MPA score for each individual. **Results:** Significant correlations were found between palatal score and PANSS general psychopathology scale score ($r=0,357$; $P<0,05$). Significant correlations between eye score and all PANSS subscales' scores, with exception of positive subscale score are doubtful, because eye score was also significantly related to age and illness duration. Sex was a significant predictor of nasal, tongue, ear, and MPA total scores where males generally had higher scores than females. Age at disease onset did not affect MPA scores in our sample. We detected a tendency of association between palatal and MPA total score, and PANSS total score ($r_{\text{palate}} = 0,267$; $P_{\text{palate}} = 0,063$; $r_{\text{total MPA score}} = 0,330$; $P_{\text{total MPA score}} = 0,085$). **Conclusions:** The results suggested that patients with higher number of MPAs could be at risk to develop greater severity of illness.

Key words: minor physical anomalies of the head, minor physical anomalies of the face, PANSS symptom scale evaluation

¹Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar, Rijeka

⁴Privatna psihijatrijska ordinacija, Rijeka

⁵Zavod za fiziku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 29. 8. 2009.

Prihvaćeno: 11. 11. 2009.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Alena Buretić-Tomljanović, dipl. ing.**

Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 22, 51 000 Rijeka
tel.: +385 51 651 182
faks: +385 51 678 896
e-mail: alena@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Shizofrenija je neurorazvojna bolest karakterizirana specifičnim simptomima u različitom spektru intenziteta. Prema suvremenoj koncepciji shizofrenije simptome možemo podijeliti na pozitivne i negativne. Nenormalni neurorazvoj uvjetuje čitav niz promjena koje zahvaćaju mozak, ali i periferne dijelove tijela. Dio tih promjena očituju se kao tjelesne minor anomalije (TMA) koje uočavamo ponajviše na glavi, licu, rukama i stopalima.

U etiologiji shizofrenije posebno su zanimljive minor anomalije glave i lica, s obzirom na blisku povezanost razvoja prednjeg dijela mozga i lica između 6. i 12. tjedna pa sve do 16. - 17. tjedna embrionalnog razvitka. Statistički značajna povezanost između ukupnog zbroja TMA glave i lica, i varijacija volumena sive tvari u korteksu i subkortikalnim dijelovima mozga utvrđena je u ispitanika s prvom psihotičnom epizodom.

Kao uzrok pojavi TMA navode se genetički i epigenetički utjecaji. Navedene anomalije predstavljaju blaga odstupanja od normalne morfogeneze, te se mogu smatrati i estetskim nedostacima, no brojne su studije pokazale da se veći ukupan broj TMA nađe u djece s razvojnim poremećajima (duševna zaostalost, problemi sluha i vida)¹⁻³, kao i u djece i odraslih s različitim psihijatrijskim bolestima, što upućuje na njihovu kliničku važnost. Značajno viši TMA zbroj u odnosu na kontrolnu skupinu utvrđen je u bolesnika s autizmom, poremećajem pažnje s hiperaktivnošću, depresijom i poremećajem osobnosti⁴⁻⁸, međutim neke studije u skupinama bolesnika s unipolarnom depresijom ili autizmom nisu to potvrdile⁹⁻¹⁰. Sve studije koje su istraživale pojavnost TMA u bolesnika sa shizofrenijom, neovisno o ljestvici korištenoj za njihovu procjenu, ipak su nedvojbeno pokazale da bolesnici s dijagnozom shizofrenije imaju značajno veći broj TMA u odnosu na zdrave, kontrolne ispitanike. TMA zbroj u shizofreniji je viši u svih šest anatomskih područja: glavi, očima, ušima, usnoj šupljini, rukama i stopalima¹¹. Prema neurorazvojnoj hipotezi i s obzirom na zajedničko ektodermno podrijetlo i paralelno vrijeme razvoja, TMA bi mogle biti biljezi abnormal-

nog razvitka pojedinih struktura mozga i živčevlja. Odstupanja od normalne morfologije moždanih struktura u bolesnika s dijagnozom shizofrenije opisana su i zahvaćaju dijelove prefrontalne i temporalne kore mozga, prednjeg cingularnog korteksa, a utječu i na dinamiku vertikalnog rasta mozga i morfogenezu lica (sužavanje lica u središnjem dijelu i rotaciju donjeg dijela lica)¹². S obzirom na blisku povezanost razvoja prednjeg dijela mozga i lica između 6. i 12. tjedna pa sve do 16. - 17. tjedna embrionalnog razvitka, u etiologiji shizofrenije posebno su zanimljive TMA glave i lica. Dean i sur.¹³ (2006.) pronašli su u svojem istraživanju statistički značajnu povezanost između ukupnog zbroja TMA glave i lica i varijacija volumena sive tvari u korteksu i subkortikalnim dijelovima mozga u ispitanika s prvom psihotičnom epizodom. Hata i sur.¹⁴ (2003.) objavili su povezanost između TMA i povećanja lateralnih ventrikula u osoba s ranim nastupom shizofrenije, djece i adolescenata. Iako su u tim istraživanjima korištene različite ljestvice za procjenu TMA, u oba slučaja su morfološke abnormalnosti mozga i s njima udružene specifične TMA povezane s patogeneom psihotičnog poremećaja. U nedavnoj studiji Kelly i sur.¹⁵ objavili su da nisu pronašli dokaze o čvrstoj povezanosti kraniofacijalne dismorfije i manje debljine prefrontalnog i temporalnog dijela korteksa.

Minor anomalije glave i lica, koje se većom učestalošću javljaju u bolesnika sa shizofrenijom negoli u općoj populaciji, anomalije su očiju, nepca, jezika i uha¹⁶. Može se očekivati da će čimbenici (genetički i/ili epigenetički) koji pogoduju nepravilnom razvoju prednjih struktura mozga utjecati i na pojavu manjih ili većih anomalija lica. Povezanost razvoja mozga i lica dobro opisuje primjer fetalnog alkoholnog sindroma u kojeg se javlja nepotpun razvoj neuralne cijevi u središnjoj liniji, uz izrazitu dismorfiju lica¹⁷. Također, središnji defekti lica s izraženim hipertelorizmom udruženi su s različitim abnormalnostima moždanih struktura (dizgeneza corpus callosuma, asimetrija ventrikula, atrofija frontalnog režnja i sl.)¹⁸. Zanimljivo je da shizofreniju ipak karakteriziraju blage anomalije te asimetrija koja je koncentrirana oko središnje linije lica. Asimetrija lica anomalija je tipična za shizofreniju, što su potvrdile antropometrijske studije¹⁹⁻²¹, kao i studije trodimenzionalne morfo-

Tablica 1. Kliničke značajke bolesnika^a**Table 1.** Clinical characteristics of patients^a

	N	dob	dob prve hospitalizacije	trajanje bolesti	zbroj PANSS pozitivnih simptoma	zbroj PANSS negativnih simptoma	zbroj PANSS simptoma opće psihopatologije	zbroj ukupnih PANSS simptoma
muškarci	23	34,91 ± 10,15	24,40 ± 5,21 ^b	10,00 ± 8,27	26,26 ± 5,39	30,30 ± 6,83	51,52 ± 7,90	108,09 ± 16,14
žene	17	39,82 ± 14,25	29,70 ± 8,65 ^b	11,50 ± 7,59	26,06 ± 6,45	28,94 ± 7,50	50,12 ± 5,04	105,12 ± 13,42
ukupno	40	37,00 ± 11,06	26,76 ± 7,36	10,67 ± 7,92	26,18 ± 5,79	29,73 ± 7,06	50,93 ± 6,79	106,83 ± 14,93

^a vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija^b $P = 0,055$ (ANOVA)

metrije^{12,22,23}. Činjenica da iste TMA postoje i u zdravoj populaciji čini ih nespecifičnim za samu bolest. Povećan broj TMA mogao bi, međutim, biti biljeg anomalija moždanih struktura i povećanog rizika za pojavu psihotične epizode, odnosno shizofrenije. Uzimajući u obzir i heterogenu etiologiju shizofrenih poremećaja, TMA bi mogle predstavljati dio sindroma shizofrenije²⁴. TMA bi, u tom kontekstu, mogle biti povezane s vremenom početka i/ili tijekom bolesti, kao i težinom kliničkih simptoma. Budući da su prethodne studije dale proturječne rezultate²⁵⁻²⁷, u ovom smo radu testirali moguću povezanost TMA skora pojedinih dijelova glave i lica, te ukupnog zbroja TMA s kliničkim značajkama bolesnika.

ISPITANICI I METODE

U istraživanju je sudjelovalo 40 bolesnika (23 muškarca i 17 žena) s potvrđenom dijagnozom shizofrenije (prema DSM-IV kriterijima) i 46 kontrolnih ispitanika (18 muškaraca i 28 žena) u kojih nisu postavljene psihijatrijske dijagnoze. Bolesnici su na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci hospitalizirani zbog akutizacije shizofrenije. Prije evaluacije TMA upoznati su s postupkom, te su potpisali informirani pristanak. U uzorak nismo uvrstili ispitanike s mentalnim ili neurološkim poremećajima, one s prethodnom traumom glave ili cerebralnim inzultom, kao niti bolesnike u kojih se dotad javila samo jedna psihotična epizoda. Srednje vrijednosti dobi bolesnika, dobi njihove prve hospitalizacije (koja samo približno odgovara dobi početka bolesti), trajanja bolesti i evaluacije pozitivnih, negativnih i simptoma opće psihopatologije (PANSS) prikazane su u tablici 1. Kontrolnu skupinu činili su bolesnici Interne klinike Kliničkog bolničkog centra i medi-

Tablica 2. Istražene minor anomalije glave i lica**Table 2.** List of investigated minor physical anomalies of the head and face

Opća simetrija/asimetrija lica	
	Asimetrično lice
	Parne strukture lica u razini (obrve, oči, nos, kutovi usta)
	Vertikalne točke u jednoj liniji (trichion, nasion, subnasale, gnathion)
Oči	
	Očni rasporci u razini
	Epikantus (lijevo/desno)
	Unutarnji kutovi očiju u razini
	Veličina oka (lijevo/desno)
Nos	
	Korijen nosa
	Vrh nosa
	Simetrična nosna krila
	Simetrične baze nosnih krila
	Simetričan oblik i veličina nosnica
Usnice	
	Kutovi usnica u razini
	Spušteni kutovi usnica
	Asimetrične polovice usnica
	Vermilion gornje usnice
Nepce	
	Nepčani luk
	U/V oblik nepca
	Brazgotina ili rascjep nepca
	Broj nepčanih brazda
	Uvula
Jezik	
	Simetričan jezik
	Brazde na jeziku
	Glatka/hrapava površina jezika
	Veličina jezika
	Frenulum
Uho	
	Preaurikularni privjesci i fistule (lijevo/desno)
	Simetričan oblik ušne školjke (lijevo/desno)
	Slobodna ili prirasla ušna resica (lijevo/desno)
	Hipoplazija ušne resice (lijevo/desno)

cinsko osoblje. Srednja dob kontrolnih ispitanika je $39,02 \pm 14,81$ godina ($32,94 \pm 10,66$ za muškarce i $42,93 \pm 15,92$ za žene; razlika u dobi između spolova je statistički značajna, $P = 0,024$).

Srednja dob testiranih i kontrolnih ispitanika nije se značajno razlikovala, kao niti socijalno-ekonomski uvjeti dviju skupina (redoslijed rođenja, broj braće i sestara u obitelji, trajanje školovanja; podaci nisu prikazani). Procjena pozitivnih, negativnih i simptoma opće psihopatologije učinjena je tijekom posljednje hospitalizacije kada su ispitanici i TMA.

U procjeni TMA korišteno je 30 varijabli koje opisuju značajke opće simetrije/asimetrije lica, te morfološke varijacije očiju, nosa, usnica, usne šupljine (nepce, resica, jezik, frenulum) i ušiju. Varijable, prikazane u tablici 2 specifično ispituju TMA glave i lica, a preuzete su iz ljestvice Lanea i sur.²⁸ U našoj analizi koristili smo oznaku 0 za svaku normalnu ili

uobičajenu značajku, te oznaku 1 za ostale varijante. Ispitane varijable grupirali smo u sedam područja te tako mogli izračunati ukupan broj varijacija (zbroj) za pojedine dijelove i asimetriju lica, te ukupan zbroj svih TMA u svakoga ispitanika. Procjenu TMA i procjenu PANSS-a radile su različite osobe; time smo umanjili mogućnost utjecanja na ishode istraživanja. Rezultate smo statistički analizirali pomoću neparametrijskog dvosmjernog Mann-Whitneyjevog U-testa i izračunavanjem Spearmanovih koeficijenata korelacije.

REZULTATI

Detaljna analiza većeg broja TMA te razlike u učestalosti pojedinih TMA između bolesnika i kontrolnih ispitanika opisane su u drugom radu (u tisku). U ovom smo istraživanju izračunali i usporedili srednje vrijednosti TMA zbrojeva za pojedina područja glave i lica, a rezultati su poka-

Tablica 3. Zbroj minor anomalija pojedinih područja glave i lica^a

Table 3. Minor physical anomalies scores of the head and face regions

	bolesnici	kontrole	Z	P
asimetrija lica	$1,44 \pm 0,95$	$0,39 \pm 0,68$	4,460	< 0,001
oči	$2,94 \pm 1,92$	$2,11 \pm 1,29$	2,315	< 0,05
nos	$1,62 \pm 1,18$	$0,71 \pm 0,83$	3,575	< 0,001
usnice	$0,88 \pm 0,75$	$0,26 \pm 0,65$	4,286	< 0,001
nepce	$0,50 \pm 0,76$	$0,72 \pm 0,91$	-0,989	0,382
jezik	$1,53 \pm 0,80$	$1,13 \pm 0,93$	1,931	0,067
uši	$0,78 \pm 1,26$	$0,09 \pm 0,41$	3,258	< 0,05
ukupan zbroj	$8,97 \pm 3,60$	$5,17 \pm 2,59$	4,582	< 0,001

^a vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija

Tablica 4. Spearmanovi koeficijenti korelacije između zbrojeva minor anomalija, spola i kliničkih značajki bolesnika sa shizofrenijom
Table 4. Spearman's rank order correlations between minor physical anomalies scores, sex and clinical features of patients with schizophrenia

zbroj TMA	spol	dob	dob prve hospitalizacije	trajanje bolesti	zbroj PANSS pozitivnih simptoma	zbroj PANSS negativnih simptoma	zbroj PANSS simptoma opće psihopatologije	zbroj ukupnih PANSS simptoma
asimetrija lica	-0,141	0,027	0,312 ^d	-0,093	0,106	0,083	-0,135	0,020
oči	0,072	0,283^c	0,243	0,511^b	0,143	0,467^b	0,416^c	0,421^c
nos	-0,466^a	-0,203	-0,052	-0,155	0,021	-0,135	0,010	0,012
usnice	-0,026	0,010	0,019	0,262	0,160	0,145	0,228	0,025
nepce	-0,003	0,121	-0,091	0,084	0,102	0,236	0,357^c	0,267 ^e
jezik	-0,345^a	-0,046	-0,227	-0,159	-0,131	0,034	-0,087	-0,095
uši	-0,234^c	-0,081	0,051	0,011	-0,137	0,116	0,016	-0,002
ukupan zbroj	-0,279^c	0,083	0,111	0,081	0,193	0,213	0,309	0,330 ^f

^a $P < 0,001$; ^b $P < 0,01$; ^c $P < 0,05$; ^d $P = 0,055$; ^e $P = 0,063$; ^f $P = 0,085$

zali da bolesnike s dijagnozom shizofrenije od psihički zdravih osoba razlikuju viši zbrojevi asimetrije lica, anomalija i asimetrije nosa, usnica i ušiju te ukupan zbroj TMA (tablica 3). Moguću povezanost TMA zbrojeva s kliničkim značajkama ispitanika testirali smo pomoću Spearmanovih koeficijenta korelacije (tablica 4). Utvrdili smo da u našem uzorku ne postoji statistički značajna korelacija pojedinih TMA, niti ukupnog zbroja TMA sa srednjom dobi prve hospitalizacije bolesnika, niti sa zbrojem intenziteta pozitivnih simptoma na PANSS-u. Pronašli smo značajnu povezanost između zbroja anomalija nepca i zbroja PANSS simptoma opće psihopatologije, te zbroja anomalija očiju i zbroja PANSS negativnih, simptoma opće psihopatologije, te zbroja ukupnih PANSS simptoma (tablica 4). Zbrojevi anomalija očiju korelirali su još i sa srednjom dobi i trajanjem bolesti ispitanika. Također smo utvrdili značajan učinak spola na broj anomalija nosa, jezika, ušiju i na ukupan zbroj TMA (tablica 4), pri čemu su srednje vrijednosti u muškaraca bile statistički značajno više negoli one u žena.

Osim statistički značajnih korelacija, tijekom analize uočili smo i povezanosti koje nisu dosegnule razinu statističke značajnosti, ali su blizu granične vrijednosti; viši zbroj TMA nepca i viši ukupan zbroj TMA pokazuju tendenciju udruženosti s višim zbrojem ukupnih PANSS simptoma ($P_{\text{nepce}} = 0,063$, $P_{\text{ukupan zbroj TMA}} = 0,085$) (tablica 4). Također smo pronalili granično značajnu udruženost zbroja TMA koje opisuju asimetriju lica i dobi nastupa bolesti ($P=0,055$).

RASPRAVA

Brojna pitanja koja se tiču povezanosti između TMA i pojavnosti shizofrenije i drugih srodnih bolesti ostaju i dalje otvorena. Unatoč nastojanjima da se TMA iskoriste kao biljezi neurorazvojnih poremećaja te pomognu u otkrivanju osoba s nižim ili višim rizikom za pojavu psihotičnog poremećaja tijekom života, odgovarajuće ljestvice za tu svrhu još nisu pronađene. Čini se da je nemoguće identificirati TMA koje bi bile specifične za shizofreniju. Ipak, u bolesnika sa shizofrenijom TMA češće zahvaćaju oči, usnu šupljinu i ruke. Jedini stalni nalaz koji karakterizira bolesnike sa shizofrenijom je značajno viši zbroj ukupnih TMA, neo-

visno o ljestvici korištenoj za njihovu procjenu. TMA zasad u potpunosti zadovoljavaju samo dva kriterija prema kojima bismo ih mogli smatrati endofenotipom shizofrenije: udružene su s pojavom bolesti i izražavaju se bez obzira na činjenicu je li se sama bolest manifestirala ili nije. Pitanje nasljednosti TMA još nije u potpunosti razjašnjeno. Gourion i sur.²⁹ nisu pronašli dokaze o nasljednosti TMA (prijenosu specifičnih TMA unutar obitelji), ali su Gourion i sur.³⁰ utvrdili da i rođaci bolesnika sa shizofrenijom posjeduju više TMA u

Iako je nemoguće identificirati **minor anomalije** koje bi bile specifične za shizofreniju, u bolesnika sa shizofrenijom one češće zahvaćaju oči, usnu šupljinu i ruke. Jedini stalni nalaz koji karakterizira bolesnike sa shizofrenijom je značajno viši zbroj ukupnih **minor** anomalija, neovisno o ljestvici korištenoj za njihovu procjenu.

odnosu prema kontrolnoj skupini. TMA u rođaka oboljelih razlikuju se od TMA bolesnika^{31,32}. Ipak, dok je u jednoj studiji zbroj ukupnih TMA u rođaka oboljelih bio viši negoli u općoj populaciji³¹, u studiji Greena i sur.³³ to nije bio slučaj. Pretpostavlja se da bi se biljeg, koji je moguće povezan s bolešću, trebao u rođaka oboljelih naći u većoj učestalosti negoli u općoj populaciji.

Zbroj ukupnih TMA nismo povezali s dobi nastupa bolesti, ali je u našem uzorku dob prve hospitalizacije pozitivno povezana s asimetrijom lica (granično značajna povezanost). Iako bismo očekivali negativnu, a ne pozitivnu korelaciju tih dviju varijabli, mogući razlog leži u tome što većinu naših ispitanika čine oni koji su prvi put hospitalizirani u dobi između 20 i 30 godina života (29/40 ili 72,5%) ili kasnije (9/40 ili 17,5%), dok je broj onih koji su hospitalizirani prije 20. godine života puno manji (4/40 ili 10%). Zbroj minor anomalija očiju značajno korelira s dobi i trajanjem bolesti, ali i s intenzitetom negativnih i intenzitetom simptoma opće psihopatologije PANSS-a, te zbrojem ukupnih PANSS simptoma. Jače izraženi PANSS negativni i simptomi opće psihopatologije mogu biti posljedica duljine trajanja bolesti ($P<0,01$), pa je moguće da ne postoji stvarna korelacija između zbroja minor anomalija očiju i težine kliničke slike. Ipak, u našem smo uzorku utvrdili značajnu

povezanost između zbroja minor anomalija nepca i jače izraženih simptoma opće psihopatologije na PANSS-u, te graničnu povezanost s intenzitetom ukupnih simptoma PANSS-a. Evidentna je i tendencija da viši ukupni zbroj TMA korelira s višim zbrojem intenziteta ukupnih simptoma PANSS-a (tablica 4).

Zbrojevi TMA pojedinih dijelova lica u našem se istraživanju značajno razlikuju između skupine bolesnika i psihički zdravih, kontrolnih osoba. Razina statističke značajnosti najviša je za zbrojeve asimetrije lica, minor anomalija nosa i usnica, te ukupan zbroj TMA (tablica 3). No, težinu kliničke slike u smislu procjene simptoma uporabom PANSS-a možemo povezati jedino sa zbrojem minor anomalija nepca. Anomalije nepca nastaju u vrijeme početka stvaranja nepca (između 6. i 9. tjedna intrauterinog života), pa sve do 16. - 17. tjedna gestacije kada, zahvaljujući paralelnom procesu kraniofacijalnoga rasta, postigne konačan oblik.

Istraživanja u kojima je pronađena povezanost ukupnog zbroja TMA s vrijednostima PANSS-a koristila su strukturiranu ljestvicu Waldropa i Halversona^{25,27} koja ispituje 18 minor anomalija raspoređenih na šest dijelova tijela. Prema Johnu i sur.²⁷ TMA su neurorazvojni biljezi koji predviđaju mogućnost teže kliničke slike u slučaju pojave shizofrenije. Compton i sur.²⁶ su u svojem istraživanju ispitali 31 varijablu kombinirajući elemente Waldropove ljestvice s antropometrijskim mjerenjima glave i lica. Nisu pronašli povezanost ukupnog zbroja TMA s rezultatima dobivenim na PANSS-u. Ipak, navedena istraživanja razlikuju se i s obzirom na strukturu uzorka. Dok su John i sur.²⁷ analizirali minor anomalije u 40 ispitanika s potvrđenom dijagnozom shizofrenije (prema DSM-IV kriterijima) u kojih bolest u trenutku procjene TMA nije trajala dulje od 5 godina, uzorak Comptona i sur.²⁶ činilo je 73 bolesnika s različitim dijagnozama uključujući shizofreniju (N=54), shizoa-fektivni poremećaj (N=19) i nediferencirani psihotični poremećaj (N=2). S obzirom na različite dijagnoze bolesnika uključenih u istraživanja te broj i vrstu minor anomalija koje su ispitivane, rezultate različitih studija nije moguće izravno uspoređivati. Naši rezultati upućuju na to da bi zbroj nepčanih minor anomalija ili pak ukupan zbroj svih minor anomalija glave i lica mogao biti pre-

diktor teže kliničke prezentacije bolesti u osoba u kojih se dijagnosticira shizofrenija. Potrebno je nastaviti istraživanja na većem broju ispitanika kako bismo dobili preciznije odgovore.

LITERATURA

1. Ulovec Z, Škrinjaric I, Šošić Z, Szivovica L, Jukić J. The prevalence of minor physical anomalies in mentally retarded children. *Coll Anthropol* 2002;26:119-28.
2. Jukić J, Škrinjaric I, Glavina D, Ulovec Z. Prevalencija orodentalnih anomalija u djece sa smetnjama u razvoju. *Acta Stomat Croat* 2002;71-8.
3. Jukić J, Škrinjaric I, Škrinjaric K, Ulovec Z. Vrijednost orodentalnih i tjelesnih minor anomalija u diskriminaciji djece sa smetnjama u razvoju. *Acta Stomat Croat* 2004; 299-305.
4. Hammond P, Forster-Gibson C, Chudley AE, Allanson JE, Hutton TJ, Farrell SA et al. Face-brain asymmetry in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatr* 2008;13:614-23.
5. Tripi G, Roux S, Canziani T, Bonnet Brilhault F, Barthélémy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev* 2008;84:217-23.
6. Deutsch CK, Matthyse S, Swanson JM, Farkas LG. Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:189-94.
7. Lohr JB, Alder M, Flynn K, Harris MJ, McAdams LA. Minor physical anomalies in older patients with late-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, depression, and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:318-23.
8. Weinstein DD, Diforio D, Schiffman J, Walker E, Bonsall R. Minor physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:617-23.
9. Tenyi T, Trixler M, Csábi G, Jeges S. Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. *J Affective Disord* 2004;79:259-62.
10. Hardan AY, Keshavan MS, Sreedhar S, Vemulapalli M, Minshev NJ. A MRI study of minor physical anomalies in autism. *J Autism Dev Disord* 2006;36:607-11.
11. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72-85.
12. Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, Kinsella A, Waddington JL. Three-dimensional laser surface imaging and geometric morphometrics resolve frontonasal dysmorphology in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61: 1187-94.
13. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, Morgan C, Morgan K, Doody GA et al. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res* 2007;89:86-90.
14. Hata K, Iida J, Iwasaka H, Negoro H, Kishimoto T. Association between minor physical anomalies and lateral ventricular enlargement in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108: 147-51.

15. Kelly BD, Lane A, Lawyer G, Agartz I, McNeil TF, Henriksson KM et al. Craniofacial dysmorphology and cortical thickness in men with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;103:322-23.
16. Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med* 1997;27:1155-64.
17. Zhou FC, Sari Y, Powrozek T, Goodlet CR, Ting-Kai L. Moderate alcohol exposure compromises neural tube midline development in prenatal brain. *Developmental brain research* 2003;144:43-55.
18. Gil-da-Silva-Lopes VL, Giffoni SDA. Central nervous system abnormalities on midline facial defects with hypertelorism detected by magnetic resonance image and computed tomography. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64:916-20.
19. McGrath J, El-Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D et al. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:458-64.
20. Elizarrás-Rivas J, Fragoso-Herrera R, Cerdán-Sánchez LF, Ramos-Zepeda R, Barajas-Barajas LO, Troyo-Sanromán R. Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: a pilot study from Mexico. *Schizophr Res* 2003; 62:285-7.
21. Donovan-Lepore AM, Jaeger J, Czobor P, Abdelmessih S, Berns SM. Quantitative craniofacial anomalies in a rationally mixed schizophrenia sample. *Biol Psychiatry* 2006; 59:349-53.
22. Hennessy RJ, Lane A, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E, Waddington JL. 3D morphometrics of craniofacial dysmorphology reveals sex-specific asymmetries in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:261-8.
23. Buckley PF, Dean D, Bookstein FL, Han S, Yerukhimovich M, Min K-J et al. A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:606-8.
24. Compton MT, Walker E. Physical manifestation of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:425-36.
25. Kang DY, Kang SS, Chang HY. Clinical Features in Adult schizophrenics with minor physical anomalies. *Korean J Psychopharmacol* 1999;10:57-64.
26. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007;94:64-73.
27. John JP, Arunachalam V, Ratnam B, Isaac MK. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiat* 2008; 49:78-86.
28. Lane A. Minor physical anomalies in schizophrenia: introduction to a new metric scale and results in samples from Ireland. *Eur Psychiatry* 1996;11:211.
29. Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res* 2003;63:181-7.
30. Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle J, Loo H, Krebs MO. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiat Res* 2004; 125:21-8.
31. Ismail B, Cantor-Grae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998;155:1695-702.
32. Kelly BD. Physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:393.
33. Green MF, Satz P, Christenson CD. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull* 1994;20:433-40.